FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS - LARIBOISIÈRE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1971

No 109

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame LEGER Elisabeth

Née le 15 Juin 1945 à Boulogne-sur-Seine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE *1971*

Contribution à l'Étude de l'Action de l'AKINOPHYL-RETARD

Président : M. LAUNAY , Professeur

PARIS - 1971

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS - LARIBOISIÈRE SAINT LOUIS

PARIS VIIe

Année 1971 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Madame LEGER Elisabeth

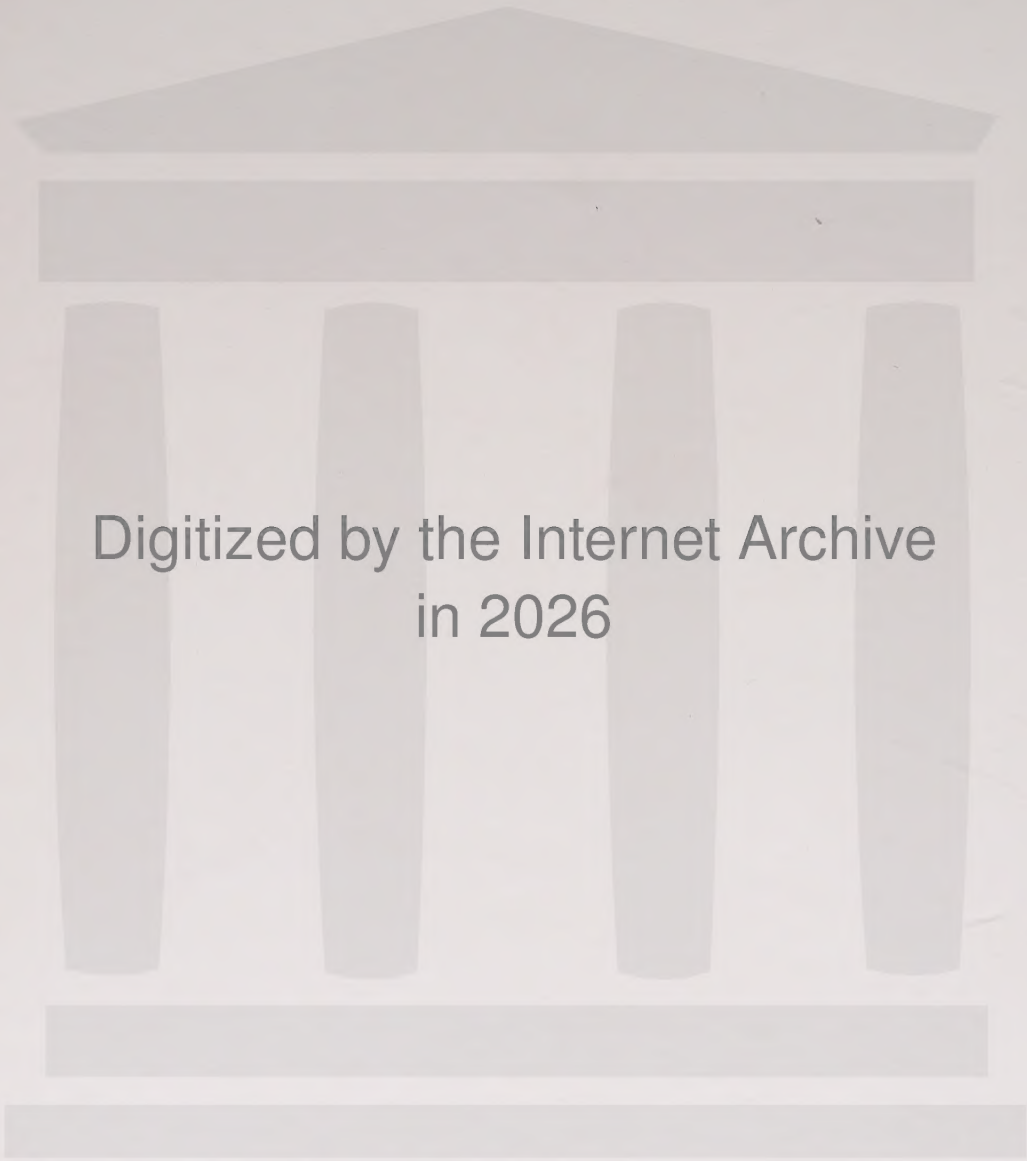
Née le 13 Juin 1945 à Boulogne-sur-Seine

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1971

Contribution à l'Etude de l'Action de l'AKINETOPHYL-RETARD

Président : M. LAUNAY, Professeur

PARIS - 1971


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550026_0053

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS - LARIBOISIÈRE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1971 No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madame LEGER Elisabeth

Née le 15 Juin 1945 à Boulogne-sur-Seine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1971

Contribution à l'Étude de l'Action de l'AKINOPHYL-RETARD

Président : M. LAUNAY , Professeur

PARIS - 1971

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1971 No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Madame LEFEBVRE Elisabeth

Née le 15 Juin 1945 à Boulogne-sur-Seine

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1971

Contribution à l'Etude de l'Action de l'AKINOPHYL-RETARD

Président : M. LAUNAY , Professeur

PARIS - 1971

Je remercie très vivement
Monsieur le Professeur LAUNAY
d'avoir bien voulu présider cette thèse.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Docteur DIGO
Médecin-Chef de Service
à l'Hopital de Ville-Evrard.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour les conseils qu'il m'a prodigués et les observations qu'il a bien voulu me communiquer.

A mes amis

Docteur COUSIN
Docteur GERVAT
Docteur LASSERRE

A mes parents

Monsieur et Madame CHAUVET

AKINOPHYL RETARD

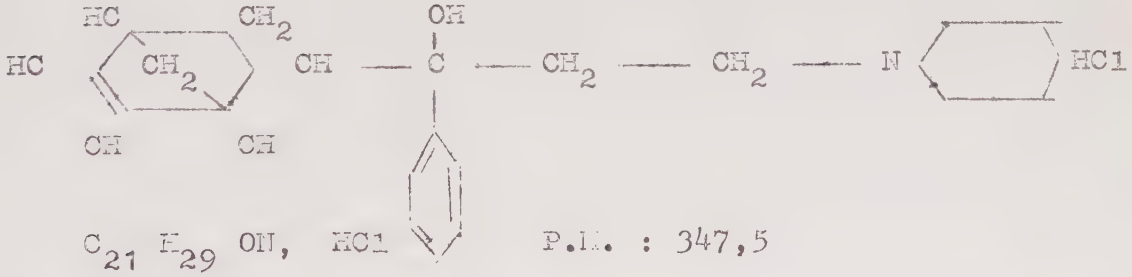
****

Les Laboratoires S.P.R.E.T, Département KNOLL, 22-24 Boulevard Camélinat, (92) Gennevilliers, ont demandé à Monsieur le Docteur DIGO, Médecin-Chef à l'Hopital Psychiatrique de VILLE-EVRARD et à Monsieur le Docteur DELTEIL, Médecin-Chef à l'Hopital Psychiatrique de MAISON-BLANCHE d'expérimenter dans leur service l'AKINOPHYL (chlorhydrate de Bipéridène) bien connu et apprécié comme correcteur du syndrome neurologique d'imprégnation neuroleptique présenté sous sa nouvelle forme retard.

I. Rappels pharmacologiques et toxicologiques

La composition pharmacologique de l'AKINOPHYL-RETARD est la suivante :

1. Chlorhydrate de Bipéridène (D.C.I) 4mg
(bicyclo 2-2-1 heptène -5yl-2) - 1 phényl - 1piperidino - 3 propanol -1, chlorhydrate



$C_{21}H_{29}ON, HCl$ P.M. : 347,5

2. Excipient de compression

- Dextrane excipient
- Alcool stearylique
- Amidon de maïs
- Fécule de pomme de terre
- Talc
- Stéarate de magnesium

} q.s.p un noyau terminé à 0,075 g.

3. Excipient de drageification

- sucre blanc
- polyvidone-excipient
- carboxymethylcellulose sodique
- aerosil-silice colloïdale
- gomme adragante
- talc
- amidon de maïs
- carbonate de calcium
- gomme arabique
- oxide de titane
- cire blanche
- blanc de baleine
- cire de Carnauba
- Amaranthe
- cccine nouvelle

} q.s.p. un comprimé drageifié terminé à 0,160 g.

4. Adjuvants de fabrication

- eau purifiée
- chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de biperidène est un produit bien connu puiqu'il est utilisé en clinique humaine depuis environ 15 ans pour le traitement de la maladie de Parkinson et la correction des symptomes extrapyramidaux consécutifs à l' emploi des neuroleptiques majeurs.

Son emploi s'est développé d'abord en Allemagne à la suite des travaux de Haas et coll. puis ensuite très largement dans le monde. Rappelons à ce sujet qu'il est vendu en France depuis environ 10 ans sous la marque Akinophyl (visa NL 6102) et qu'il fait l'objet d'une monographie au formulaire national des Etats Unis.

L'étude pharmacologique de l'Akinophyl retard établit l'activité remarquable de ce produit in vitro. Il s'agit d'une forme galénique à débitement intestinal retardé et l'effet retard obtenu par ce procédé a été parfaitement démontré

par l'expert analyste, Monsieur le Professeur J. Stork.

Cette forme retard, utilisée en clinique humaine depuis 1966 en Allemagne est justifiée par la nécessité d'assurer une action thérapeutique stable au cours du nycthémère et notamment depuis l'apparition des formes retard de neuroleptiques.

La posologie du chlorhydrate de bipéridène est essentiellement individuelle mais l'expérience que l'on a maintenant de son emploi en clinique humaine permet de situer les doses quotidiennes entre 6 et 16 mg.

Pratiquement, et comme c'est toujours le cas avec les antiparkinsoniens,,la posologie n'est pas ajustée en fonction des phénomènes d'intolérance à long terme, et de ce point de vue tous les auteurs s'accordent pour considérer que le chlorhydrate de bipéridène est bien toléré, mais en fonction de réactions individuelles aux effets cholinolytiques du produit. C'est ainsi que la posologie est adaptée à chaque sujet à un niveau où il n'y a plus de signes gênants : sècheresse de la bouche, troubles de la vision, nausées.

La conclusion du rapport d'expertise de toxicité indiquerait que cette forme retard paraît mieux tolérée qu' une dose égale du principe actif administré seul.

La conclusion du rapport d'expertise analytique de la forme retard du Professeur J.Stork établit que l'effet retard est produit principalement par l'alcool stéarylique ; il parait possible de proposer une date limite d'utilisation de 3 ans.

II. Rappel du syndrome neurologique d'imprégnation survenant après l'administration suivie de neuroleptiques avant d' envisager dans quelle mesure chacun d'entre eux se montre sensible à l'action du Chlorhydrate de Bipéridène sous sa nouvelle présentation retard.

L'importance de la symptomatologie neuroleptique paraît liée à la durée du traitement (on retrouvera en effet

une certaine accoutumance à la sensibilité du terrain, l'incidence des effets neuroleptiques s'avérant particulièrement élevée chez les sujets âgés, artériopathiques et chez certains grands oligophrènes, autant qu'à la nature et aux doses des neuroleptiques employés.

1/ Akinésie : diminution de l'initiative cinétique et idéique avec adynamie, asthénie physique intense.

2/ Hypertonie : délai plus long que l'akinésie. Roue dentée. Modification du faciès.

3/ Hyperkinésies :

Tremblement

akathisies et tasikinésie : tendance à une hypermotricité d'ensemble et surtout de marche.

4/ Hypersialorrhée.

III. Expérimentation

Les études déjà faites sur l'Akinophyl simple ont donné des résultats particulièrement probants sur l'hypertonie et le tremblement, une action notable sur les troubles de la marche et l'akathisie complétés par une activité atropinique sur la sialorrhée.

Chez une population d'enfants des deux sexes, les résultats semblaient meilleurs chez les filles et il apparaissait que l'Akinophyl apportait une aide sensible à la rééducation psychomotrice d'enfants en milieu hospitalier spécialisé.

D'autres auteurs ont insisté sur l'effet bénéfique de l'akinophyl lors de son utilisation dans le syndrome pseudoparkinsonien médicamenteux et dans le traitement de la maladie de Parkinson par voie parentérale et per os - les doses variant de 3 à 10c par jour sans signes secondaires sérieux d'intolérance.

Nous avions donc des données bien précises sur l'akinophyl pour mener notre expérimentation sur l'Akinophyl retard.

La méthode d'étude comprend :

A/ l'évaluation de l'effet thérapeutique et de l'effet retard.

Soit -Administration d'un neuroleptique sans adjonction systématique d'un correcteur afin de laisser apparaître d'éventuels symptômes de type pseudo-parkinsonien dont le type et l'intensité seront notés par chaque malade.

-Administration de comprimés d'Akinophyl simple dosés à 2mg de principe actif, jusqu'à correction aussi complète que possible des signes d'imprégnation, en appréciant le degré d'amélioration obtenue sur chacun des signes.

Après une semaine de stabilisation, arrêt du traitement correcteur (Akinophyl simple) jusqu'à réapparition des manifestations antérieurement observées.

-Administration de l'Akinophyl retard en calculant la dose utile quotidienne selon le nombre de comprimés d'Akinophyl qu'il avait été nécessaire et suffisant d'administrer pour obtenir une disparition des symptômes en se rappelant à ce propos que 1 comprimé d'Akinophyl retard contient 2 fois plus de principe actif (4mg) qu'un comprimé d'Akinophyl.

Le rythme des prises sera tout d'abord biquotidien (matin et soir) puis unique.

Pour chaque malade une tentative de réduction "ad minimum" du nombre d'Akinophyl retard sera effectuée.

B/ Appréciation de la tolérance clinique. On recherchera l'apparition d'éventuels effets secondaires de type cholinolytiques (mydriase, troubles de l'accomodation, sècheresse de la bouche) en s'efforçant dans la mesure du possible d'établir une comparaison avec ceux notés sous traitement par l'Akinophyl simple.

L'étude a porté sur une population de 70 malades qui se répartissent ainsi :

35 femmes dans le service de Monsieur le Docteur DELTEIL,

25 hommes dans le service de Monsieur le Docteur DIGO,

ainsi que 5 hommes et 5 femmes suivis en post-cure par Monsieur le Docteur DIGO.

Les diagnostics se répartissent de la façon suivante :

- Schizophrénie	21
- Bouffée délirante	4
- Psychose hallucinatoire chronique	10
- Manie	3
- Syndrome maniaco dépressif	4
- Troubles caractériels	6
Démences séniles	6
- Etats névrotiques	9
- Mélancolie	6
- Divers	1
	70

L'âge des malades s'échelonne de 18 à 80 ans.
La majotité d'entre eux sont des malades hospitalisés depuis de nombreuses années ayant déjà reçu des correcteurs antiparkinsoniens tels le trihexyphénidyle (Artane), le chlorhydrate de (diéthylamino-2-éthyl) 10 phénothiazine (29.87 R.P) on Diparcol, l'étybenzatropine ou ponalide.

Il faut préciser que ces couvertures correctrices sont le plus souvent d'une application systématique qui constitue un climat de sérénité pavillonnaire impliquant un contexte psychologique particulier de ce type d'étude dû à l'opposition et à la réticence plus ou moins active du personnel à l'occasion de l'emergence de phénomènes secondaires qui imposent une surveillance particulière et un surcroit de travail.

L'âge des malades s'échelonne de cinq en cinq ans de moins de 20 ans à plus de 60 ans.

1 malade était âgé de moins de 20 ans
4 malades de 20 à 24 ans
5 malades de 25 à 29 ans
10 malades de 30 à 34 ans

14 malades de 35 à 39 ans
12 malades de 40 à 44 ans
6 malades de 45 à 49 ans
3 malades de 50 à 54 ans
6 malades de 50 à 59 ans
9 malades de plus de 60 ans;

Nous avons classé ci-dessous, par ordre décroissant de fréquence d'emploi les différents médicaments ayant nécessité l'association de l'Akinophyl.

- la Lévomépromazine (Nozinan)
- le Sulpiride (Dogmatil)
- Halopéridol
- la Chlorpromazine (Largactil)
- Oenanthate de (I(hydroxy-2 éthyl)-4 piperazinyl -1I-3 popyl) -10 triflucrométhyl-2 phénothiazine) Moditen Retard.
- Chlorhydrate de N(3-diméthylaminopropyl) imino-dibenzyle : Tofranil
- Chlorhydrate de 3-chloro5(3 diméthylaminopropyl) iminodibenzyle-clomipramine (Anafranil)
- Propericiazine (R 8909-Neuleptil)
- Thioridazine (Melleril)
- Alimémazine (Théralène)
- Benperidol (Frénactil)

Généralement les médicaments associés sont :

Equanil
Valium
Seresta
Mogadon
Nembutal

et les correcteurs des neuroleptiques :

(Heptamyl
(Neosynéphrine
(Artane
(Ponalide
(Dinarcol

Selon le protocole cité ci-dessus, lors de l'arrêt des correcteurs antiparkinsoniens nous avons obtenu dans la plupart des cas des troubles neurologiques du syndrôme d'imprégnation neuroleptique.

- Délai d'apparition du syndrome neuroleptique après arrêt des correcteurs.

1 à 5 jours 21 malades
6 à 10 jours 17 malades

11 à 16 jours 17 malades

au dessus de 30 jours 3 cas.

Aucun trouble 6 malades.

Auxquels il faut ajouter 6 malades auxquels aucun correcteur n'était administré auparavant.

- Nature et fréquence des troubles extrapyramidaux

Hypertonie	42 malades
Roue dentée	
Modification du faciès	12 malades
Hyperkinésies :	
Tremblement	29 malades
Akathisie	3 malades
Tasikinésie	
Hypersialorrhée	32 malades
R A S	6 malades

Il faut signaler que chez les hommes nous avons éliminé une partie des observations étudiées dont les résultats étaient assez décevants, moins significatifs en ce sens que à l'occasion de cette substitution étagée, il est apparu qu'une majorité de malades ne présentaient aucun syndrome neuroleptique en l'absence de correcteur, celui-ci constituant une couverture thérapeutique, la plupart du temps inutile tout au moins sur la population de malades considéréé (psychose ancienne en traitement neuroleptique au long court depuis longtemps.

Nous avons eu recours aux posologies suivantes d'Akinophyl simple pour obtenir la disparition du syndrome d'imprégnation neurologique.

22 malades ont reçu 2c.d'Akinophyl simple

18 " " " 3c.

15 " " " 4c.

3 " " " 6c.

Le résultat global a été favorable après un délai variant de 24 heures à 10 jours.

Cependant certains signes d'intolérance tels sècheresse de la bouche et troubles de la vision ont pu être constatés chez 14 malades.

L'arrêt complet du correcteur Akinophyl simple a été suivi de la réapparition d'un syndrome neuroleptique dans pratiquement tous les cas semblables à celui étudié précédemment dès laquelle nous avons prescrit l'Akinophyl retard.

Il est apparu dès ce premier stade de l'étude que son application représentait un allègement non négligeable du traitement pour un effet thérapeutique identique voire même meilleur. On observe d'ailleurs le même résultat avec les neuroleptiques retard.

Les posologies utilisées sont les suivantes :

44 malades ont reçu 1 Akinophyl retard

13 malades ont reçu 2 Akinophyl retard

1 malade a reçu 3 Akinophyl retard.

Pour évaluer la durée d'action de l'Akinophyl retard sur ce lot de malades c'est à dire de quelle façon l'activité du produit s'étale dans le temps, nous avons administré en principe une dragée matin et soir puis 2 dragées le matin dans le Service de Monsieur le Docteur DIGO.

Il est variable en fonction de nombreux facteurs suivant qu'il s'agit de malades chroniques dont le traitement neuroleptique était bien équilibré et chez lesquels on supprime les correcteurs en cours.

Parmi les facteurs pouvant jouer un rôle plus ou moins sensibilisant dans le délai d'action de l'Akinophyl retard on peut opposer les troubles fonctionnels, métaboliques à ceux qui comportent en plus de l'action incisive des neuroleptiques, des lésions cérébrales plus ou moins diffuses ou localisées, des affections neurologiques surajoutées en par-

ticulier si elles ont un point d'impact sous cortical.

- cas des malades présentant, en dehors des effets secondaires des neuroleptiques une anxiété motrice et des malaises coenesthésiques.

- cas des malades lobotomisés.

On peut considérer que chez les malades chroniques le délai d'action de l'Akinophyl retard est de l'ordre de 1 heure à 3 heures. Par contre chez les malades en évolution aiguë présentant des facteurs de sensibilisation, le délai peut parfois atteindre 12 heures.

Nous avons de plus constaté que dans la moitié des cas étudiés, la durée d'action d'un comprimé se situe entre 18 et 24 heures, et dans un quart des cas de 48 heures.

Dans une minorité des cas, la durée d'action est inférieure à 18 heures.

Analyse des résultats :

Résultats

	Nb de cas	Nuls	Moyens	T.B
Tremblement	29			
Hypertonie	42	1	7	21
Démarche	1	0	12	30
Akathisie	2		2	1
Mâchonnement Protusion de la langue	12	1	5	6
Sialorrhée	32		5	27

Les meilleurs résultats concernent l'hypertonie la sialorrhée et le tremblement. Il faut cependant noter 5 cas de bouche sèche et un cas de bouche moins sèche qu' avec l'Akinophyl simple, un seul cas de vision floue. Ces phénomènes légers d'intolérance se retrouvent surtout chez les femmes.

- Résultats globaux.

Nous avons relevé :

54 bons résultats
6 résultats moyens
3 résultats médiocres
1 résultat nul
6 résultats inutilisables.

****

Observation N° I - M.Sa... 40 ans. Admis pour état névrotique et traité par Moditen Retard 150 Mg toutes les trois semaines, Akinophyl N° 5, Heptamyl N° 3. Passage progressif de 5 à 1 comprimé d'Akinophyl le 24.4.70. Arrêt de l'Akinophyl le 5.5.1970.

Le 10.5.70 : Agitation
Hypertonie.

Mis à 1 Akinophyl retard matin et soir le 14 Mai

Mis à 2 Akinophyl retard matin le 22 Mai.

Plus aucun trouble.

Mis à 1c. matin et midi le 12.6.

Placebo le 13.6. Réapparition des troubles. Hypersialorrhée. Dysarthrie. Hypertonie. D'où la nécessité de prescrire des correcteurs.

Sort du service.

Observation N° II - M.Ba.... 37 ans, schizophrène traité par Moditen XC, Artane 5mg N° 6. Arrêt progressif de l'Artane du 20 au 27.4.70.

Apparition de troubles du langage et d'hypertonie le 26.4.70.

Mis à 2 Akinophyl le 28.4.70. Plus de troubles. Arrêt de l'Akinophyl le 5.5.70.

Hypersialorrhée et hypertonie le 27.5.70.

Administration d'un Akinophyl retard matin et soir le 28.5.

2 Akinophyl retard le 3.6 le matin

puis 1 Akinophyl retard le 8.6 le matin.

Plus de troubles parkinsoniens. Pas de signes d'intolérance.

Observation N° III - M.Na... 21 ans. Bouffée délirante traitée par Moditen Retard 150mg/10j,

Nozinan 25 n° 6, Artane 5 n° 3, Néosynéphrine XC.

Arrêt de l'Artane le 15.2.71

le 17.2.71 : céphalées
tremblement
hypertonie
hypersialorrhée

le 20.2.71 1 Akinophyl Retard le matin

le 2.3.71 Disparition complète des troubles. Aucun signe d'intolérance.

Observation N° IV - M.Be... 64 ans.
Parkinsonien traité par Ponalide n°4 et Décontractyl n°4.
Arrêt du traitement et remplacement par 3 Akinophyl. le 12.2.71 persistance d'une roue dentée.
Passage à 2c. d' Akinophyl retard + Dopamine
Bons résultats.

Observation N° V - M.Mi... 28 ans. Etat maniacodépressif traité par Moditen 400, Nozinan 25 n°3,
Artane 5 n°3.
Arrêt de l'Artane le 20.4.70.
Akinophyl passage de 3 à 6c/j le 5.5.70 à la suite de tremblement, hypertonie, hypersialorrhée.
Arrêt le 25.5.70. Reprise des troubles.
26.5.70 1 Akinophyl retard matin et soir
8.6.70 1 Akinophyl retard matin
13.6.70 Placebo pas de troubles.
Mais changement de traitement le 15.6.70.
Moditen Retard 300 et Ponalide.

Observation N° VI - M.Ca... 80 ans, démence sénile.
Melleril XX et Théralène XX.
Hypertonie et difficulté à la déglutition. Administration de 2c. d'Akinophyl le 22.2.71. Meilleure alimentation. Baisse de la rigidité. Mêmes résultats avec 1c. d'Akinophyl retard le 1.4.71. Bon résultat. Meilleur contact.

Observation N° VII - Me.De... 40 ans. Psychose hallucinatoire chronique traitée par Halopéridol XL
Valium 10 n°3, Largactil 25 n°2, Artane 2 n°3.
Arrêt de l'Artane le 8.2.71.
Le 13.2.71 figée, refus de manger, roue dentée. Mise à 2 Akinophyl.
Le 23.2.71, toujours roue dentée.
Mise à 1 Akinophyl retard le matin.
Plus de troubles à signaler.

Observation N° VIII - Melle Hag.... 20 ans. Troubles caractériels traités par Frenactil CCC,

Artane 5 n°3.

Arrêt de l'Artane le 8.2.71.

Le 13.2.71 Hypersialorrhée ++ mise à 2 Akinophyl le soir.

Bien équilibrée.

5.4.71 Passage à 1 Akineton.

R.A.S.

Observation N° IX - Mme Ha.... schizophrène traitée par Largactil C, Frenactil LX, Haloperidol LX

Artane 5 n°3.

Suppression de l'Artane le 8.2.71.

Grande crise de contracture généralisée le 16.2.71.

1 Ponalide I.M puis 2 Akinophyl le matin.

18.2.71 Sans résultats.
Passage à 3 Akinophyl/j - 3 fois/j.
Plus de contracture.

23.2.71 Remise à 3 Akinophyl le matin.

20.3.71 Hospitalisation à Sainte-Anne
(s'est planté une aiguille dans la cuisse)

29.3.71 Rentrée de Sainte-Anne.
Hypertonie importante.
à 3 Akinophyl le soir.

3.4.71 1 Akinophyl retard le matin.
Résultat médiocre.

4.4.71 Passage à 2 Akinophyl retard.
R.A.S.

Observation N° X - Me.Ra.... 50 ans.
Psychose hallucinatoire chronique.

26.3.71 Largactil
Haloperidol.

29.3.71 Contracture de la mâchoire.
hypersialorrhée.
protusion de la langue.
Mise à 3 Akinophyl le soir.

2.4.71 Hypersialorrhée.
Passage à 2 Akinophyl retard le matin.

5.4.71 Pas de changement.

Malades suivis en post-cure par Monsieur le Docteur DIGO.

Observation N° XI - Melle Gra.... 58 ans.

" Psychose hallucinatoire chronique ayant donné lieu à plusieurs hospitalisations dont une récente. Apparition sous traitement neuroleptique de tremblements légers des extrémités et de la machoire avec trémulation des lèvres. Légères contractures à l'examen aux membres supérieurs. "

Traitement : Un Akinophyl Retard le matin.
n'a pas d'autre correcteur, traitement neuroleptique sous forme d'injections retard tous les 15 jours.

Résultat : Syndrome d'imprégnation neuroleptique assez net, surtout sous forme de tremblements, mais étant donné le contexte, il est probable que la malade ne prend pas ses médicaments (le neuroleptique étant prescrit sous forme retard). Il est alors demandé à la malade de venir chaque jour au dispensaire prendre son Akinophyl retard.

La malade vient bien régulièrement au dispensaire prendre son Akinophyl Retard à 15 heures. Réduction très notable des tremblements.

Réduction complète des tremblements. Attitude détendue. Amélioration de la rigidité.

Observation N° XII - M.Bou.... 62 ans.

" Psychose schizophrénique relativement stabilisée sous lobotomie. Baisse des fonctions intellectuelles et affectives. Troubles des conduites. Couverture neuroleptique. Phases de tremblements et de rigidité. "

Traitement : 1 Akinophyl Retard par jour.
Résultat : disparition notable des tremblements et de la rigidité.

Observation N° XIII - Me.Fou.... 45 ans.

" Névrose d'angoisse d'évolution ancienne à forme caractérielle et hystéroïde. Décompensation aigüe dépressive avec tentative de suicide. Plusieurs hospitalisations. Contexte de conflits conjugaux. Long passé de stress affectifs ayant gardé un caractère de mentisme obsessionnel. Apparition de tremblements très importants au niveau des membres supérieurs la gênant dans son activité menagère et empêchant son activité professionnelle de secrétaire. Terrain de spasmophilie ayant donné lieu à des crises de tétanie. "

Traitement : Un Akinophyl Retard le matin pendant 21 jours.

Résultats : Résultat nul sur les tremblement. Ceux-ci persistent malgré le traitement et restent aggravés par les émotions.

Observation N° XIV - Mr.Ja.... 54 ans.

" Etat de détérioration mentale portant sur tous les plans, intellectuel et affectif et d'étiologie complexe. Evolution paraissant cependant consécutive à un traumatisme crânien important. Tableau clinique réalisant celui d'une maladie de Pick. Traitement neuroleptique sous forme d'injections retard tous les 15 jours. Phénomènes moteurs extrèmement importants, mais qui ne peuvent pas d'emblée être rattachés aux Neuroleptiques, consistant en contractures des membres supérieurs et inférieurs, tremblements des mains et des extrémités et surtout des stéréotypies motrices à type de balancement rythmé du tronc sur le bassin. Faciès figé. Elocution scandée. "

Traitement : Un Akinophyl Retard matin et soir en remplacement de 3 Akinophyl simple.

Résultat : Résultat assez spectaculaire tant du point de vue subjectif qu'objectif. Le malade nous dit spontanément qu'il est très satisfait de l'Akinophyl Retard. " Je me sens beaucoup mieux, dit-il, je marche mieux, je parle plus facilement, cela ne me scie plus les jambes comme avant. Pendant un quart d'heure lors de l'injection avec l'akeniton retard, cela me fait une euphorie. " De fait à l'examen la parole n'est plus scandée, il y a réduction notable des contractures et des tremblements et surtout des mouvements rythmés signalés et qui étaient incoercibles ; ceux-ci réapparaissent cependant dans les moments d'émotivité. Maintien du traitement à raison de 2 Akinophyl Retard le matin à la place de 1 le matin et 1 le soir.

Après environ une semaine de cette nouvelle prescription, modification importante relevée par la famille et également accusée par le malade, à savoir, renforcement très marqué du tremblement des mains, sensation de malaises, modification psychique dans le sens de l'apathie. Cet état ayant pris une allure aigüe, le service de l'Hopital fut alerté, le malade étant dans son milieu familial. Une visite à domicile est faite, à l'examen objectif, pas de roue dentée, pas d'hypertonie des membres d'après la famille, depuis 24 heures il y aurait eu apaisement des phénomènes. Ce qui est confirmé par le malade.

Etant donné cette phase aiguë, le malade est remis provisoirement à 1 Akinophyl Retard le matin.

Très bons résultats à nouveau avec 2 Akinophyl Retard le matin. Réduction presque totale des mouvements stéréotypés, amélioration de la rigidité, tremblements très diminués, réduction du traitement à 1 Akinophyl retard le matin.

Observation N° XV - M.Be.... 45 ans.

" Schizophrénie ancienne bien stabilisée avec adap-

tation sociale et professionnelle satisfaisante. Mais ce malade présente de temps en temps des poussées psychotiques dont il est conscient. I_1 prend lui-même en charge son traitement en renforçant notablement l'Haloperidol qui passe de X à XV gouttes par jour à LX-LXXX gouttes.
Apparition de troubles secondaires à type d'imprégnation neuroleptique et en particulier de crises oculogyres d'une durée de 5 à 10 minutes avec des spasmes de la région cervicale lui faisant rejeter la tête en arrière.

Traitement : U_n Akinophyl retard le matin pendant un mois en remplacement de l'Artane.

Résultat : Action immédiate sur les crises oculogyres qui ne sont pas réapparues pendant la durée du traitement, mais réapparition de ces phénomènes une semaine après l'arrêt du traitement par manque de produit et toujours le soir vers 19 heures, (facteur fatigue sensibilisant ?), dans n'importe quelle circonstance : dans le métro, chez les commerçants, avec efforts du malade pour empêcher le phénomène, celui-ci a variablement la même forme : " je ne peux centrer mon regard, mes yeux m'échappent vers le haut, ma tête est rejetée en arrière, je sens l'action des muscles qui m' entraîne " dit-il. Le médicament lui est donné à nouveau à raison de un comprimé le matin. En cas de réapparition des crises le soir, il est prescrit de prendre l'Akinophyl retard le midi afin d'apprécier la durée d'action du traitement, les crises ayant toujours lieu le soir.

Le résultat global de ce sondage thérapeutique par substitution de l'Akinophyl simple par l'Akinophyl Retard est très favorable.

En effet, cette substitution d'une part a donné un effet thérapeutique équivalent et de plus elle a mis en évidence une économie de la charge en produit actif, la posologie ayant été nettement diminuée par rapport à la forme simple ; c'est ainsi qu'un malade prenant 12 comprimés d'Akinophyl simple par jour, soit 24 mg, a été mis à 4 dragées par jour d'Akinophyl-Retard, soit 16 mg. Dans aucun cas on a observé la réapparition d'un syndrome d'imprégnation neuroleptique ou autre effet secondaire.

D'autre part, dépassant son rôle indiscutable de correccteur d'anti-parkinsonien, l'Akinophyl pour quelques patients semble avoir été un moyen d'expression de la personnalité et pour eux un truchement de la relation avec leur entourage.

Sur le plan général et méthodologique cette étude a permis à l'occasion de l'Akinophyl Retard de contribuer à une mise au point de l'application des correcteurs au cours des traitements neuroleptiques. En effet, corriger systématiquement a priori et à l'aveuglette par des antiparkinsoniens tous les traitements neuroleptiques et ceci au long cours, parfois sous forme d'une couverture très lourde, n'apprend pas grand chose sur les effets secondaires des neuroleptiques et surtout sur l'évolution de leur tolérance en fonction de nombreux facteurs en cause : âge, sexe, ancienneté des troubles, malade hospitalisé ou en cure ambulatoire, etc...

Ainsi, une étude systématique faite sur un nombre relativement restreint de malades par substitution progressive après arrêt des correcteurs jusqu'à réapparition des

effets secondaires dus aux Neuroleptiques, a permis de montrer qu'un certain nombre de malades n'avait pas besoin de cette couverture, soit d'emblée, ce qui est rare chez les psychotiques d'évolution récente, soit après un certain temps d'application des neuroleptiques ; il est évident que le caractère plus ou moins incisif de ceux-ci entre également en ligne de compte.

- C O N C L U S I O N S -

Cette expérimentation sur une population de 70 malades répartis dans les services de Monsieur le Docteur DIGO, Médecin-Chef à l'Hopital Psychiatrique de Ville-Evrard et de Monsieur le Docteur DELTEIL, Médecin-Chef à L'Hopital Psychiatrique de Maison-Blanche, a eu pour but de mettre en évidence les propriétés anti-parkinsoniennes, l'effet retard, la tolérance du Chlorhydrate de Bipéridène présenté sous sa nouvelle forme : AKINOPHYL-RETARD.

La plupart des malades étaient soumis à des traitements neuroleptiques majeurs compensés par certains correcteurs tels : l'ARTANE (Trihexyphénidyle), le DIPARCOL (Chlorhydrate de (diéthylamino-2-éthyl)- 10 phénothiazine. (2987 R.P.), diéthazine), la PONALIDE (Etybenzatropine).

l'AKINOPHYL-RETARD, après que les malades furent équilibrés par l'AKINOPHYL-SIMPLE, n'a pas fait apparaître en fréquence et en importance d'effets d'intolérance de types cholinolytiques (mydriase - troubles de l'accommodation, sècheresse de la bouche - nausées - troubles du rythme cardiaque ou respiratoire). Il faut noter seulement quelques cas de sécheresse buccale.

Les propriétés anti-parkinsoniennes se révèlent très semblables à celles de l'AKINOPHYL-SIMPLE qui est un

correcteur intéressant des effets secondaires des Neuroleptiques. On a pu noter en particulier une action extrèmement satisfaisante sur l'hypertonie et le tremblement.

Il faut signaler aussi une action sur les troubles de la marche et sur l'akathisie, complétée par une action atropinique nette sur la sialorrhée.

Parmi les anti-parkinsoniens, on sait déjà que le Chlorhydrate de Bipéridène occupe une place supérieure ou au moins égale aux médications correctrices employées auparavant. Le malade est satisfait de voir disparaître ses troubles moteurs anxiogènes gênant son comportement entravé par les Neuroleptiques.

Les pososlogies moyennes de l'AKINOPHYL-SIMPLE avaient pu être déterminées à la dose de 3 comprimés répartis en trois prises journalières avec une tolérance remarquable ; cette posologie pouvant être augmentée jusqu'à 6 à 9 comprimés quotidiens sans provoquer de troubles reflétant une intolérance notoire.

Avec l'AKINOPHYL-SIMPLE, nous n'avons pas d'accoutumance, par exemple pas de phénomène euphorique comme avec le Trihexyphénidyle, de même avec l'AKINOPHYL-RETARD jamais un malade équilibré n'a demandé une augmentation de la posologie quotidienne.

De plus, l'AKINOPHYL-RETARD offre de nombreux avantages dans son administration, sa posologie et sa régularité d'action. De toute évidence, des malades équilibrés par 3 à 4 AKINOPHYL-SIMPLE ont pu être stabilisés par 1 à 2 AKINOPHYL RETARD. L'effet retard de ce produit permet une action plus constante prolongée dans le temps, offrant une sécurité et un confort supérieur aux malades, en particulier pour les

médicaments à action retard, tel le MODITEN-RETARD.

Du point de vue psychologique, la diminution de posologie est très satisfaisante pour les malades ; en effet, on a obtenu de très bons résultats avec une posologie moyenne de 1 comprimé d'AKINOPHYL-RETARD par jour.

Il ne faut pas oublier le côté pratique de l' AKINOPHYL-RETARD :

1°/- dans les Hopitaux - les infirmiers ainsi que les malades apprécient cette prise quotidienne unique du correcteur.

2°/- en ambulatoire - il est beaucoup plus facile pour un malade menant une vie active de réduire à une seule prise la posologie de son correcteur l'AKINOPHYL RETARD.

En conclusion, cette expérimentation a apporté des éléments nouveaux et intéressants pour les Médecins et leurs malades et il semble très souhaitable de diffuser la présentation du Chlorhydrate de Bipéridène sous sa nouvelle forme Retard étant donné ses nombreux avantages ; il faut d'ailleurs noter que ceux-ci ont amené sa large utilisation en ALLEMAGNE depuis 1966 et aux U.S.A.

****

Vu le Président.
Signé : Cl.LAUNAY

Vu le Doyen.
Signé : E. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS
Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

BIPPUS W. - " Expérimentation de l'Akinophyl dans le traitement du Parkinsonisme et de quelques autres syndromes neurologiques " Med.Klin., 54,41 - 1880-82 (1959)

BOGANI E. - " Traitement par l'akinophyl des troubles extra-pyramidaux dus à un médicament neuroleptique " - Boletin Infor.del Med.Pscicol.Barcelona,1963, 26-40.

CALVIN HANNA : Toxicol.Appl.Pharmacol.2375-91 (1960) Etudes toxicologiques du bipéridène

BRANDT W.et BRANDT G. - " Thérapeutique du syndrome extra-pyramidal " - Dtsche Med.Woch., 80, 972-73 (1955).

CUNNINGHAM.R.W,HARNER,B.K,CLARK,M.C, COSGROVE,R.P, DOUGHERTY, M.S,HINE,C.H,VESSEY,R.E, and YUDA,N.N.(1949). The pharmacologie of 3-(n-piperidyl)-1-phenyl-1-cyclohexyl-1-propanol HCl (Artane) and related compounds/J.Pharmacol.Exptl.Therap. 96,151-165.

DOUSSOT A.,GUILLERM H.,COLIN M.,LALLEMAND Y.,et MATHIEU L. - " Essai de correction du syndrome neurologique d'imprégnation neuroleptique par le Chloridrate de Bopéridène " Rev.Neuropsychiatrie de l'Ouest-Janv.1964,N°5.

DRUEN M.A - " Expérience de l'Akinophyl dans la pratique neurologique ambulatoire "- Münch.Woch.,101,10-421 (1959)

DI CRISTO G.- " L'akineton en neurologie et particulièrement dans le parkinsonisme " - Wien.Med.Woch,1963,113,396.

EDWARDS,J.C.(1958) In Drugs of Choice (W.Modell,ed.) p.630. Mosby, St.Louis,Missouri.

ESPALADER MEDINA J.M - " Un nouveau médicament anti-parkinsonien le KL 373 " Med.Clin.Barcelone,28- 23-26 (1957)

GERSTENBRAND,F.,and TSCHABITSCHER,H.(1958).Erfahrungen mit dem Antiparkinsonmittel Akineton.Wien.klin.Woshsehr.70, 261-264.

HAAS H.- " Pharmacologie comparée du Chloridrate de Bipéridène " Arch.f.exper.Path.u.Pharm. 1955,226,N°1.

HIRSCHBERG E.- " A propos des effets psychiques de l'Akeniton dans le cadre de la pharmacothérapie neuroleptique " (Clin.Psychiatrique et Neuroleptique, L'Université Libre de Berlin-Dir.Prof.H.SELBACH)-Nervenarzt,35,419-420(1964)

F.JOSSELIN et B.ROULOIS (Revue du praticien Fév.69) " Utilisation du Chloridrate de Bipéridène en psychiatrie infantile ".

KELLER H.(1956). Akeniton,ein neues Mittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, zugleich ein Beitrag zur objektiven Wirkungskontrolle. Monatsschr.Psychiat.Neurol.132,13-23.

KONIG J.M.- " Expérience dans la maladie du Parkinson et autres troubles moteurs extra-pyramidaux "-Medizinische;9-388-89(1959)

KRANTZ C.P, GRUBER C.M, Jr.SHIELDS H.L and GRUBER C.M (1949) Pharmacologie and toxicologie studies on diethylamino-ethyl ester of 1-phenylcyclopentane-1-carboxylie acid hydrochloride, "Panparnit". J.Pharmacol.Exptl.Therap. 96,42-55.

KURZ G. " Traitements nouveaux "- Gazette médicale de France 63, 4, 25-2(1956)

LIENAU G. " Méthodes nouvelles dans le traitement du Parkinsonisme "- Medizinische,391-93(1956)

LITCHFIELD J.T,Jr, and WILCONON F.(1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments.J.Pharmacol.Exptl. Therap.96,99-113

LUSTIG B. " Expérimentation de l'Akinophyldans le parkinsonisme post-encéphalitique " - Méd.Klin,26,30-6(1955)

SAVINI E. " Comparaisons entre les dérivés analgésiques et antiparkinsoniens de la phényl-3-N-prophylamine sur le plan de leur faculté d'engendrer l'accoutumance chez le rat " Thérapie XIII, 3-474(1958)

Pr.STORK. Rapport d'expertise analytique de la forme retard d' Akinophyl.30sept.70.

THOM H. " A propos du traitement médicamenteux des paraplégies spasmodiques " Med.Klin.53 - 714-717(1958)

WAREMBOURG H.et PAUCHANT M. " Traitement de la maladie de Parkinson " - Les Feuillets du Praticien,N°162(Avril 1957)

WILLIAMS M.W,FRAWLEY J.P,FUYAT H.N, and BLAKE J.R (1957). Modification of the Michel electrometric technique for dog and rat blood cholinesterase.J.Assoc.Official Agr. Chemists 40,1118-1120.